

Олимова Ойгул

*Студент бакалавриата Андижанского
филиала Коканского университета*

Махмудова М.О.

*Ассистент кафедры медицинской профилактики
Андижанского государственного медицинского института*

Айсачева М.О.

*Преподаватель кафедры микробиологии,
фармакологии, нормальной и патологической физиологии
Андижанского филиала Коканского университета*

МИКРОЭЛЕМЕНТ С МАКРОЭФФЕКТОМ: КАК СЕЛЕН ВЛИЯЕТ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. Селен — жизненно важный микроэлемент, необходимый для синтеза селенопротеинов, которые обеспечивают антиоксидантную защиту, иммунную регуляцию и метаболизм тиреоидных гормонов. Его дефицит может привести к окислительному стрессу, ослаблению иммунитета и эндокринным нарушениям, включая гипотиреоз и аутоиммунные заболевания. Щитовидная железа особенно зависима от селена и йода, так как они участвуют в синтезе и активации тиреоидных гормонов, регулирующих обмен веществ и работу жизненно важных систем. Избыток селена также опасен, поскольку может вызывать токсические эффекты, требуя поддержания его оптимального уровня. Современные исследования подтверждают роль селена в профилактике и лечении заболеваний щитовидной железы, что делает эту тему актуальной для медицины.

Ключевые слова: Селен, щитовидная железа, тиреоидные гормоны, селенопротеины, антиоксидантная защита, гипотиреоз, иммунная регуляция, окислительный стресс.

Olimova Oygul

*Undergraduate Student of the Andijan Branch
of Kokand University*

Mahmudova M.O.

Assistant of the Department of Medical Prevention

Andijan State Medical Institute

Aysacheva M.O.

Assistant of the Department of Microbiology,

Pharmacology, Normal and Pathological Physiology

Andijan Branch of Kokand University

A MICROELEMENT WITH A MACRO EFFECT: HOW SELENIUM AFFECTS THYROID FUNCTION

Abstract. Selenium is an essential microelement required for the synthesis of selenoproteins, which provide antioxidant protection, immune regulation, and thyroid hormone metabolism. Its deficiency can lead to oxidative stress, weakened immunity, and endocrine disorders, including hypothyroidism and autoimmune diseases. The thyroid gland is particularly dependent on selenium and iodine, as they are involved in the synthesis and activation of thyroid hormones, which regulate metabolism and the function of vital systems. Excess selenium is also dangerous, as it can cause toxic effects, necessitating the maintenance of its optimal level. Modern research confirms the role of selenium in the prevention and treatment of thyroid diseases, making this topic relevant to medicine.

Keywords: Selenium, thyroid gland, thyroid hormones, selenoproteins, antioxidant protection, hypothyroidism, immune regulation, oxidative stress.

Природные источники и органические формы селена

Селен поступает в организм человека из почвы с продуктами растениеводства и животноводства (рис. 1), что определяет зависимость уровня обеспеченности этим микроэлементом от геохимических условий проживания. Россия относится к числу стран с почвой, бедной селеном [6, 7].

Наиболее важными органическими формами селена являются селенометионин, селеноцистеин и метилселеноцистеин. Селенометионин преимущественно содержится в растительных источниках и селеновых дрожжах. Неорганические формы селена присутствуют в почвах и составляют основу многих биологически активных добавок [6, 8].

В тканях животных селен присутствует в виде селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Sec) [6, 7, 8]. На рис. 2 представлено сравнение структуры селеноцистеина и цистеина. Se-Met может замещать метионин в различных белках, тогда как Sec является ключевым компонентом активных центров селенсодержащих ферментов, таких как глутатионпероксидазы (GPX), йодтиронин-дейодиназы (ID), селенопротеин P (SelP) и другие [7].

Sec, обеспечивающий ферментативную активность, считается 21-й аминокислотой и кодируется кодоном УГА (UGA), который обычно служит стоп-кодоном. Однако в присутствии специфической транспортной РНК (тРНК) и дополнительных белков этот кодон становится сигнальным для включения Sec в белки (рис. 3). Специальная структура основной цепи мРНК (SECIS) формирует комплекс, который включает связывающий белок (SBP2) и специфичный фактор элонгации (EFsec). Эти элементы обеспечивают трансляцию стоп-кодона в виде селеноцистеинового кодона, что позволяет включать Sec в состав белков [10].

Недавние исследования, проведенные Carlson и соавторами, открыли новые возможности для выделения и секвенирования тРНК селеноцистеина, что расширяет горизонты изучения селенсодержащих белков [10].

Щитовидная железа содержит наибольшее количество селена на единицу массы [1] среди всех других эндокринных органов и тканей [12, 13], и за последние несколько лет значительно возросло понимание ключевой роли селена в функционировании щитовидной железы [12]. В фолликулярных клетках щитовидной железы экспрессируются несколько селенопротеинов [13-15], среди которых два изоформа йодотиронин-5'-деодиназы (типы 1 и 2, DIO1 и DIO2), которые синтезируют активный тиреоидный гормон [12]; тиоредоксинредуктаза типа 1 [16]; селенопротеин P [16]; а также три изоформа глутатионпероксидазы, два из которых (GPX1 и GPX4) защищают фолликулярные клетки щитовидной железы от перекиси водорода, образующейся при действии тиреопероксидазы [12], а третий (GPX3) присутствует в просвете, где, вероятно, регулирует уровни перекиси водорода [17].

Известно, что физиология щитовидной железы тесно связана с окислительными процессами [18]: в ходе биосинтеза тиреоидных гормонов постоянно образуется значительное количество H₂O₂, что приводит к воздействию высоких концентраций H₂O₂ и ROS на фолликулярные клетки щитовидной железы [13]. Пероксидное повреждение уменьшает действие селен-ферментных систем, которые могут

участвовать в регуляции синтеза гормонов [19]. Следует отметить, что количество H_2O_2 , производимого в тироцитах, аналогично количеству, которое может быть произведено в активированных лейкоцитах [20]. Однако, если активированные лейкоциты живут лишь несколько часов, то жизнь зрелых человеческих тироцитов составляет почти семь лет [21]. Такая долгоживущая клетка требует очень эффективной антиоксидантной системы против избытка H_2O_2 , что обеспечивается селенопротеинами, где GPX3 находится на передовой [20, 22, 23]. Концентрации селена внутри щитовидной железы критичны для активности GPXs, и нарушения в этом процессе, связанные с уменьшением концентраций селена, могут увеличивать окислительный стресс, что ведет к повреждениям фолликулярных клеток щитовидной железы. Эти повреждения в конечном итоге могут привести к гибели клеток и гипотиреозу.

Роль селена в физиологии щитовидной железы

Биосинтез тиреоидных гормонов щитовидной железы (ЩЖ) включает несколько основных шагов: 1) поглощение йодидов клетками ЩЖ и их транспорт через базальную мембрану в фолликулярные клетки; 2) окисление йодида и его органическое соединение с тиреоглобулином, образуя молекулярный йод; 3) синтез монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ), а затем образование T4 и T3; 4) высвобождение МИТ и ДИТ, а также T3 и T4 через протеолиз тиреоглобулина; 5) обратное дейодирование йодтиронинов с повторным использованием йодида для синтеза гормонов ЩЖ; 6) 5'-дейодирование T4 с образованием T3 [21,22].

В процессе синтеза гормонов щитовидной железы тироциты производят большое количество H_2O_2 . Высокая концентрация этого вещества может нанести вред железе, вызывая разрушение клеток под воздействием активных форм кислорода (АФК). Для защиты от таких повреждений необходима активность антиоксидантных селенопротеинов, таких как GPX1, GPX3 и TXNRD1, которые регулируют редокс-состояние и предотвращают окислительный стресс [23]. Тиреопероксидаза (ТПО) катализирует реакцию окисления йодида с образованием активной формы йодида, который связывается с тирозильными остатками тиреоглобулина. Синтез H_2O_2 , вероятно, осуществляется через НАДФ-оксидазу при наличии кальциевых ионов. Этот процесс активируется тиреотропным гормоном (ТТГ) и регулируется вторичными мессенджерами, ограничивая синтез гормонов, когда йод находится в достаточном количестве. Таким образом, H_2O_2 , образующийся на поверхности тироцитов,

используется для йодирования, а внутриклеточный H_2O_2 расщепляется с помощью антиоксидантных ферментов, таких как GPX, TR и каталаза [21,22].

В щитовидной железе находятся два типа дейодиназ — DI и DII. Экспрессия этих ферментов варьирует в разных тканях человека и животных, что затрудняет прямое сопоставление исследований. Эти ферменты играют важную роль в локальной активации гормонов ЩЖ. Согласно исследованиям, концентрация селена напрямую влияет на активность дейодиназ и, следовательно, на синтез Т3. Дейодиназы, вероятно, занимают важное место среди селенсодержащих ферментов в условиях дефицита селена, благодаря способности накапливать и перераспределять селен в щитовидной железе [7, 8, 11,12].

Роль селена в патологиях щитовидной железы: исследование взаимосвязи

Щитовидная железа является органом с наибольшим содержанием селена на единицу массы ткани, так как она активно экспрессирует селенсодержащие белки [14, 15, 16]. Концентрация этого микроэлемента в ткани варьируется от 0,2 до 2 мг/г. Несмотря на то, что достаточный уровень селена необходим для нормальной активности дейодиназ, его дефицит, как правило, не оказывает значительного влияния на синтез гормонов щитовидной железы. Однако, недостаток селена в пище может способствовать развитию различных заболеваний щитовидной железы. Исследования показывают, что селен влияет на иммунную систему, регулируя продукцию активных форм кислорода и их метаболиты. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и у беременных с антителами к тиреопероксидазе добавление селена в рацион помогает снизить уровень антител и улучшить ультразвуковые показатели. Включение селена в рацион также снижает риск послеродового тиреоидита и хронического гипотиреоза. При болезни Грейвса (БГ) правильное потребление селена способствует более быстрому восстановлению нормальной функции щитовидной железы и может оказывать положительное влияние на офтальмопатию [1, 3].

Влияние селена на аутоиммунный тиреоидит

Современные исследования показывают, что селен может оказывать благоприятное воздействие на лечение аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [15], однако точный механизм его действия остается не до конца ясным. Например, одно из исследований, проведенное в Китае с участием 364 пациентов с высоким уровнем антител к тиреопероксидазе (ТПО), показало, что добавление 200 мкг селена в день к основной диете способствовало снижению титра антител на 10% через 3 месяца и на

10,7% через 6 месяцев. Пациенты, у которых был определен генотип SNP r25191g/a, показали разные результаты: у носителей генотипа AA уровень антител снизился на 46,2%, в то время как у носителей генотипов GA и GG снижение составило 14,5% и 9,8% соответственно.

Метаанализ 2016 года, основанный на 16 контролируемых исследованиях, показал, что включение селена в рацион приводит к значительному снижению уровней антител к ТПО и тиреоглобулину. Подобные результаты были получены и в метаанализе 2014 года, который объединил данные из 9 исследований. Некоторые исследования также показали, что добавление селена в лечение способствует восстановлению нормальной функции щитовидной железы у третьей части пациентов с субклиническим гипотиреозом и АИТ. Таким образом, селен значительно снижает титр антител к ТПО при АИТ, а также, возможно, играет роль в регуляции воспалительных процессов.

Некоторые авторы указывают на важность селеновых препаратов, особенно во время эпизодов воспаления. Исследования показали, что только у пациентов с уменьшением антител к ТПО менее чем на 50 мЕд/л наблюдалось улучшение ультразвуковых признаков АИТ. Важно отметить, что курение может снижать эффективность приема селена. В одном из исследований, после прекращения добавления селена, уровень антител к ТПО вернулся к первоначальному уровню через 3–6 месяцев, в то время как в другом исследовании антитела оставались стабильными.

Недавнее исследование также продемонстрировало связь между генетической вариабельностью гена селенопротеина S (SEPS1) и развитием АИТ. Исследование, проведенное на 1000 человек (481 пациент с АИТ и 516 контрольных лиц), показало, что наличие некоторых полиморфизмов в промоторной области гена SEPS1 увеличивает риск развития АИТ примерно в два раза, что подтверждает роль селенопротеинов в патогенезе этого заболевания [17].

Болезнь Грейвса

На сегодняшний день существует мнение о значительной роли оксидативного стресса и защитных механизмов антиоксидантных систем в патогенезе болезни Грейвса (БГ). В рамках этих систем важными компонентами являются внутриклеточные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), глутатионредуктаза и GPX. GPX играет ключевую роль в разложении перекиси водорода (H₂O₂) и гидропероксидов липидов, производство которых увеличивается при

БГ. Нарушения в функции селеносодержащих белков являются важным фактором в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а дефицит селена может способствовать их прогрессированию [6, 16].

Также проводилось исследование, в котором сравнивались уровни селена в плазме крови у пациентов с БГ в активной фазе заболевания, стадии ремиссии и при рецидиве болезни после прекращения терапии тиреостатиками. Несмотря на отсутствие значительных различий, в группе с ремиссией уровень селена был наибольшим (>120 мкг/л), при этом была зафиксирована отрицательная корреляция между антителами к рецептору ТТГ и уровнем селена в плазме. Эти данные подогрели интерес к так называемым аналогам селена, представляющим собой комбинацию тиреостатика и селена. Одним из таких препаратов является метилселеноимидазол, разработанный более 20 лет назад, но он оказался менее эффективным в отношении ингибирования йодирования *in vivo* по сравнению с метимазолом. Кроме того, литература сообщает, что при возникновении рецидива БГ добавление селена в рацион может повысить эффективность антитиреоидных препаратов [5].

По данным исследований в Дании, уровень селена в сыворотке крови пациентов с недавно установленным диагнозом БГ был ниже, чем у контрольной группы. Однако в группе с ремиссией заболевания содержание селена в сыворотке крови превышало 120 мкг/л, что указывает на положительную корреляцию [6, 7, 26].

Оксидативный стресс также играет важную роль при поражении других эндокринных желез, например, при развитии сахарного диабета 1 типа в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов. Селен, согласно некоторым исследованиям, оказывает влияние как на патогенез заболевания, так и на развитие его осложнений [12, 13]. Однако существуют противоречивые данные относительно сахарного диабета 2 типа и гестационного диабета. Некоторые авторы предполагают, что увеличение потребления селена может повышать риск инсулинорезистентности, в первую очередь за счет повышения активности GPX [9].

Эндокринная офтальмопатия

Согласно литературным данным, офтальмопатия Грейвса (ОГ) связана с дефицитом селена, который рассматривается как независимый фактор риска развития заболевания [5, 14]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Италии, было показано, что добавление селена к основному рациону пациентов с ОГ оказывает положительное влияние на клинические

проявления заболевания, замедляя его прогрессирование и улучшая качество жизни [15,7, 3].

В одном из недавних исследований на австралийской популяции также наблюдалось, что уровень селена в сыворотке крови был ниже у пациентов с ОГ по сравнению с пациентами, имеющими только болезнь Грейвса без орбитопатии [8].

В другом исследовании было продемонстрировано, что селен оказывает положительный эффект на орбитальные фибробласты, подавляя окислительный стресс и повышая активность антиоксидантного фермента GPX. Этот процесс включал увеличение уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и INF- γ , которые блокировались селеном, что подтверждает его антиоксидантные свойства [7].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что раннее добавление селена и его антиоксидантное воздействие могут замедлить прогрессирование ОГ или даже приостановить его развитие.

Зоб

Помимо важности селена в метаболизме гормонов щитовидной железы (ЩЖ), также исследуется его влияние на объем самой железы. У детей с зобом в регионах с дефицитом йода и селена, прием только препаратов йода не приводит к уменьшению объема зоба и не улучшает функции ЩЖ. Чем более выражен дефицит селена, тем меньшее влияние препараты йода оказывают на объем ЩЖ.

В исследовании SUVIMAX, проведенном во Франции, была установлена корреляция между объемом ЩЖ и уровнем селена в плазме, но эта связь была обнаружена только у женщин. До сих пор неясен молекулярный механизм, объясняющий большую чувствительность женщин к низкому потреблению селена по сравнению с мужчинами [7].

В исследовании Rasmussen и соавт. была выявлена взаимосвязь между поступлением селена в организм, объемом ЩЖ и образованием узлового зоба. Низкие концентрации селена в плазме крови коррелировали с риском образования множественных узлов размером более 10 мм, но не влияли на риск развития одиночных узлов. Похожие данные были получены в исследовании Samir и соавт., в котором низкие концентрации селена в плазме были обнаружены у 22 пациентов с многоузловым зобом, в отличие от контрольной группы из 15 человек. Однако в исследовании Derumeaux и соавт. не была найдена взаимосвязь между дефицитом селена и высоким риском развития узлового зоба [7].

Заключение

Селен является важным микроэлементом, играющим ключевую роль в антиоксидантной защите, метаболизме гормонов щитовидной железы и иммунной функции. Рассмотренные исследования подтвердили преимущества применения селена в лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. При хроническом аутоиммунном тиреоидите селен способствует снижению уровня антител к тиреопероксидазе и уменьшению воспалительных процессов, улучшая морфологические показатели заболевания. В случае болезни Грейвса добавление селена ускоряет достижение эутиреоза при терапии тиреостатическими препаратами и оказывает положительное влияние на течение легкой и умеренной офтальмопатии. Однако вопрос о роли селена в лечении заболеваний щитовидной железы остается недостаточно изученным. Концентрация селена в плазме крови не отражает его внутритиреоидных уровней, что ограничивает использование анализа селена в рутинной практике. Более того, длительное применение селена у людей с нормальным уровнем этого микроэлемента может повышать риск развития сахарного диабета 2 типа, периферических сосудистых заболеваний и общей смертности. Для окончательного понимания эффективности и безопасности применения селена требуется проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение дозировок, механизмов действия и поиска надежных маркеров, характеризующих оксидативный стресс и внутритиреоидное содержание селена. Несмотря на выявленные преимущества, длительная и неконтролируемая селеновая терапия не должна рассматриваться как безопасный метод профилактики и лечения, особенно у пациентов с нормальным или высоким уровнем этого микроэлемента.

Литература

1. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018;14(4):192-205. <https://doi.org/10.14341/ket10157>Kohrle J, Gartner R. Selenium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23(6):815-827. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.002.
2. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. Thyroid 2002; 12(10):867-878. doi: 10.1089/105072502761016494.

3. Howie AF, Walker SW, Akesson B, Arthur JR, Beckett GJ. Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochem J* 1995; 308 (Pt 3):713-717.
4. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, Zeuner A, Ricci-Vitiani L, Stoppacciaro A, Ruco L, Farina F, Zummo G, De Maria R. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1(6):483-488. doi: 10.1038/82725.
5. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. – М.:БИНОМ; 2018. [Gardner D, Shoback D. Basic & Clinical Endocrinology. Book 2. Moscow: BINOM; 2018. (In Russ.)]
6. Трошина Е.А. Зоб. – М.: Медицинское информационное агентство; 2012. [Troshina EA. Zob. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2012. (In Russ.)]
7. Makhmudova M.O., Aysacheva M.O., "Waste as a New Strategy for Industrial Enterprises." *iMechanica: Journal of Applied Mechanics and Vocational Training*, <https://researchvision.us/index.php/iMechanica/article/view/20>. Duntas LH, Benvenga S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015; 48(3):756-775. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0477-6>.
8. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):155-164. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12066>.
9. Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and seleno proteins in immune mediated thyroid disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(4). doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics8040070>.
10. Айсачева, М. О. "Факторы риска кардиоваскулярных изменений у больных сахарным диабетом 2 типа/International Simposium of Young Scholars (USA)." This conference will be organized in the USA on. Vol. 10.
11. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(7):705-743. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>.
12. Stoffaneller R, Morse N. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients*. 2015;7(3):1494-1537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7031494>.

13. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа. // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2011. – Т. 7. – №2. – С. 7-18. [Shabalina EA, Morgunova TB, Orlova SV, Fadeyev VV. Selenium and thyroid gland. Clinical and experimental thyroidology. 2011;7(2):7-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket2011727-18>.
14. Alghobashy AA, Alkholy UM, Talat MA, et al. Trace elements and oxidative stress in children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018;11:85-92. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S157348>.
15. Айсачева М., Уринбоева И. ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПЛАТФОРМЫ КАНООТ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ПРЕДМЕТУ «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ» //Thematic Journal of Applied Sciences. – 2023. – Т. 3. – №6